

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	本 村 朋 子
------	-------	---	-----	---------

主 論 文 題 名

Evaluation of the therapeutic potential and underlying mechanisms of synephrine, a component of Kampo medicine, against allergic rhinitis
(漢方生薬成分、シネフリンにおける新規抗アレルギー性鼻炎治療薬の可能性と作用機序の解析)

(内 容 の 要 旨)

本研究の目的は、アレルギー性鼻炎に対する新規の治療薬を見出し、その作用機構を解明することである。アレルギー性鼻炎の発症は、鼻粘膜への抗原刺激によってヒスタミン (histamine : HA) が産生されることが契機となり、主にくしゃみ、鼻漏、鼻閉の三大症状を呈する。発症の契機となるHAは、ヒスチジン脱炭素酵素 (histidine decarboxylase : HDC) によってアミノ酸のヒスチジンから生合成され、HAはヒスタミン受容体を通じて、多種のケミカルメディエーターと共に炎症反応を誘導することが知られている。アレルギー性鼻炎反応は、IgEと肥満細胞、好塩基球が主に関与する早期反応とTh2応答が主に関与する遅延反応に分けられ、早期反応では、くしゃみ、鼻漏等が、遅延反応では、好酸球と関連のある鼻閉や粘液分泌、組織のリモデリング等の症状を招くとされている。また、HAは早期反応で、ロイコトリエンは早期反応と遅延反応の両方で重要であると考えられている。さらに、近年マウスのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、胸腺間質性リンパ球新生因子 (thymic stromal lymphopoietin : TSLP) が、早期反応と遅延反応の両方に寄与している事が示されている。

今回、アレルギー反応の早期反応においてHDC及びその受容体が活性化された後にTSLPの分泌が導かれ、遅延反応においてはムチンをコードするMUC遺伝子の発現によって粘液産生に至ると想定し実験を行った。まず、抗原刺激によって分泌されるTSLPの分泌抑制を指標に5種類の漢方生薬を用いてスクリーニングを行なった結果、シネフリン (synephrine : SYN) が最も強い抑制効果を認めた。

次に、ヒトの正常鼻粘膜の培養細胞 (human nasal epithelial cells : HNEpCs) を用いて抗原刺激時のSYNの作用を検討したところ、SYNはヒスタミンH1受容体 (histamine H1 receptor : H1R) およびHDCのメッセンジャーRNA (messenger RNA : mRNA) の発現を抑制したことから、HA産生量を減少させることが想定された。さらにSYNはTSLPのmRNAおよびタンパク質の発現と、ムチン5AC (Mucin 5AC : MUC5AC) のmRNA発現を抑制したことから、早期反応と遅延反応の両方に関与している可能性が示唆された。

以上より、SYNはアレルギー反応の早期反応において、ヒスタミンH1受容体拮抗薬の作用部位よりもさらに上流で作用している可能性が考えられ、ヒスタミンH1受容体拮抗薬とはその作用機序が異なる。また、早期反応と遅延反応の両方に抑制効果を示すことから、一剤でヒスタミンH1受容体拮抗薬およびロイコトリエン拮抗薬と同様の効能が得られる可能性が示され、新規性のある治療薬として期待できる。